

·综述·

运动任务在神经工程治疗脊髓损伤疗效评估中的应用*

赵 璨¹ 包书圣² 许 猛³ 饶家声^{2,4}

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是脊髓结构受到外力或病变等破坏,阻断了脊髓内的上行感觉传入和下行运动输出通路,进而导致患者永久且不可逆转的感觉运动等功能丧失^[1-2]。由于SCI后的自发再生能力孱弱,通过促进神经组织再生以实现功能恢复的研究极具挑战性,目前绝大部分研究仍处于动物水平,尚未出现临床有效的治疗方法^[3]。

随着神经科学、材料科学、计算机科学、组织工程、控制工程和集成电路等技术的日益发展,神经工程技术逐渐兴起,并被尝试用于治疗SCI^[4]。神经工程方法是一种独特的治疗策略,旨在绕开成年脊髓组织再生这一生物学上的难题,借助医学工程技术来改善缺失的功能。从本质上来说,它瞄准的不是受损的脊髓组织本身,而是损伤所带来的恶性后果。因此,对功能变化的准确评估能够直接反映神经工程治疗策略的效果,这对于评价该类方法的有效性,指导其优化和改良都具有重要意义^[5]。

功能评估是一种收集行为资料并分析其行为功能的过程^[6]。收集行为资料的方法多种多样,且与被评估的功能类型密切相关。在神经工程调控运动功能的评估中,收集运动行为资料的过程往往采用受试对象执行运动任务的方式来完成。本文首先介绍神经工程技术与运动任务设置,然后重点综述不同运动任务在神经工程治疗SCI功能评估中的应用和研究进展,并探讨其未来的发展趋势。

1 神经工程技术

神经工程技术调控运动功能的基本原理是通过外加的干预措施(通常是电或磁刺激),激发靶细胞(神经元或肌细胞等)的兴奋性从而产生动作,使之在一定程度上恢复功能^[7]。根据所激发靶细胞的位置不同,目前应用神经工程技术治疗SCI的策略主要分为刺激外周神经和/或肌肉以及刺激中枢脊髓组织两种^[8]。

1.1 刺激外周神经和/或肌肉

刺激外周神经和/或肌肉诱导功能恢复的神经工程技术

直接作用于瘫痪部位及支配神经,通过计算机编码规范化的程序给予不同的刺激强度和频率,从而引导瘫痪部位的肌肉产生活动^[9],目前已部分实现了包括手部抓握^[10-11]、腿部节律性运动^[12-13]、呼吸运动^[14-15]等功能的恢复。通过刺激来直接控制动作,这对于控制工程而言是一个巨大的挑战^[16],而且所产生的均为被动动作,对于促进患者主动运动能力的改善帮助较小^[17]。

随着患者对主动运动需求的增加,后续有部分研究在原有的控制系统中增添了运动意图识别的环节,通过多通道的电极和复杂的解码算法从脑皮质感觉运动区提取运动意图,快速重新编码成动作指令来控制动作^[18-19]。新增的控制部分将指挥瘫痪肢体的“命令端”从原来刻板规律的“电脑”变成了灵活多变的“大脑”,从而使得该技术初步具备了受试对象主动发起动作的能力,具有一定的临床应用前景。

1.2 刺激中枢脊髓组织

另外一大类神经工程技术的实施方式是刺激中枢神经系统的脊髓组织,主要分为椎管内刺激和硬膜外刺激两类^[20]。刺激脊髓组织的方法最早被应用于治疗多种运动障碍,在缓解外伤和非外伤性脊髓病变所导致的顽固性痉挛(intractable spasms)和阵挛(clonus)方面具有良好的效果^[21]。Barolat等^[22]首次报道了1例不完全外伤性脊髓病变患者在接受硬膜外脊髓刺激后恢复了左下肢股四头肌的自主运动控制能力,从而开辟了应用神经工程调控SCI后功能恢复的新思路。现在,刺激脊髓的治疗方法在恢复完全性SCI患者心血管功能、性功能、肠和膀胱功能的脊髓上中心控制方面均取得了一定的效果^[23-26]。

刺激脊髓的治疗策略着眼于脑与执行器之间的通路,采用外加刺激来模拟大脑发送的神经冲动,通过激发通路上多级神经元投射的活性来产生动作^[27]。刺激脊髓的方法可以借助残存的脊髓固有神经网络,不需要复杂的计算机编码,并且相对于直接控制外周神经/肌肉而言更加接近于动作产生的真实情况,这些优点使其成为未来神经工程技术发展的

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.02.023

*基金项目:国家自然科学基金项目(31900980,31970970);中央高校基本科研业务费专项资金资助(YWF-23-YG-QB-010);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2022CZ-12,2021CZ-10)

1 中国康复科学研究所,康复工程研究部,北京市,100068; 2 北京航空航天大学,生物与医学工程学院,生物医学工程高精尖创新中心,生物材料与神经再生北京市重点实验室; 3 中国人民解放军总医院,第一医学中心,骨科; 4 通讯作者

第一作者简介:赵璨,女,博士,副研究员; 收稿日期:2021-07-16

主要方向之一。

2 运动任务设置

运动任务是指让受试对象执行试验人员设计的单个或一系列简单或复杂及协调性的运动行为目标。运动任务的设置应当能够恰当合理的反映受试对象相应肢体、关节、肌肉的活动情况。运动任务在收集运动行为资料的过程中应用广泛。在神经工程治疗SCI的研究中,疗效的评价通常需要配合一定的运动任务进行。虽然两种神经工程治疗策略有不同的作用靶点,但最终目标均是促使肌肉有目的的收缩和舒张,从而带动肢体局部或整体的活动。而通过设置运动任务,研究人员可以收集受试对象的相关活动状态,并据此来观测神经调控的效果。

在刺激外周神经/肌肉的治疗策略中,刺激位置基本不涉及损伤水平以下的脊髓内神经环路或损伤后残留的降支神经纤维控制,诱导动作产生的途径简洁、明确且直接,但是却依赖于精确的动作分解和多肌肉的人工协调^[28],因此,相应的运动任务设置简单,重点关注靶肌肉的收缩程度是否符合预期。

在刺激中枢脊髓组织的治疗策略中,考虑到刺激施加的部位在脊髓损伤水平以下,其最终的功能改善依赖于刺激部位传入神经纤维、脊髓中间神经元、运动神经元之间的多突触环路联系以及运动神经元与靶肌肉之间的神经投射^[29-30]。这种复杂的信息传递通路和信息之间的相互作用,连同尚未被清晰、明确阐述的神经可塑性影响,使得运动功能的最终恢复呈现出极大的不确定性^[31]。因此,需要根据神经调控预期的运动功能恢复程度来设置相应的运动任务。

3 不同运动任务在疗效评价中的应用

当前,应用神经工程方法治疗SCI的目标主要以实现大运动和精细运动功能的恢复为主。大运动能力通常包括局部关节运动能力和肢体整体运动能力;精细运动能力则主要是远端肢体活动能力。因此,常用的运动任务可分为关节活动任务、步进运动任务和精细动作任务三类。本文在此对这三类运动任务在神经工程治疗SCI疗效评价中的应用予以综述。

3.1 关节活动任务

关节活动任务是让受试对象在某种固定姿态,如侧卧、平躺或直立状态下,完成髋、膝、踝等单个或多个目标关节的屈曲/伸展动作,以测定目标关节活动能力的任务^[32]。关节活动能力是肢体运动功能的重要反映之一。最早有关神经工程调控SCI后功能恢复的研究即观察了患者膝关节的屈曲/伸展动作,结合肌电图测量结果,清晰地反映了患者股四头肌出现的刺激依赖的主动收缩和舒张,为刺激脊髓调控肌肉

活动提供了明确的证据^[22]。

Minassian等^[33]根据脊髓硬膜外刺激的治疗方式,要求患者在仰卧位的姿势以一定的顺序屈膝和屈踝,完成类似于步进的屈曲/伸展动作。这个研究观察了10例SCI神经功能评级(ASIA评级)为A级和B级的患者在接受腰髓硬膜外刺激后的股四头肌、腿肌、胫骨前肌和小腿三头肌的表面肌电信号潜伏期和幅值,揭示了硬膜外刺激对中枢神经系统的影响。而这种模仿人类行走的步进式屈曲/伸展动作也被后续研究所广泛借鉴,成为常用的动作任务之一。Danner等^[34]的研究采用前述的动作任务,探索了功能性分离的人类腰髓能够产生的节律动作模式,识别出腿部股四头肌、腿肌、胫骨前肌、小腿三头肌之间存在的协同、混合协同与拮抗协同三种激活作用,阐释了腰髓神经环路通过调节与多个运动神经元池的连接强度和时空顺序来生成可变的节律输出,从而控制关节活动的机制。

而另外一些研究则采用了侧卧和直立两种姿势,分别让患者在不支撑体重(侧卧)和支撑体重(直立)的情况下进行膝关节屈曲/伸展、阶梯式肌肉活动、自主站立活动,观测上述动作时的表面肌电信号^[35]。通过对肌肉激活的幅值、潜伏期、肌电图均方根包络线下面积等特征进行分析,研究人员能够深入探索硬膜外刺激这种治疗策略恢复运动能力的途径,详细分解其对阶梯式肌肉活动(类似步态动作)形成的影响以及有/无重力作用下的效果差异。相比于单纯仰卧位的动作,这一类任务增加了支撑体重的情况,所得到的肌电活动表现更加具有参考价值。

Al'joboori等^[36]的最新研究在步进式屈曲/伸展运动的基础上设置了从坐姿向站姿变化的任务,通过辅助装置帮助经皮脊髓刺激的SCI患者完成上述动作,并采用表面肌电和测力板来获取患者的下肢肌肉活动状态。“坐一站”转变的运动任务能够提供姿势变化过程中腿部肌力的动态变化进程,有利于评价患者主动运动能力的恢复。相比于前述研究在某种固定体位下完成动作而言,坐姿向站姿变化的任务更加贴近日常应用的背景,结果具有实际指导意义。

3.2 步进运动任务

步进运动任务是让受试对象使用双下肢在地面或跑步机上以承重或部分承重的状态完成行走。在神经工程治疗SCI的研究中,除了对关节活动度和特定动作完成度进行评估之外,还有一部分研究重点关注刺激调控诱导的整体步进能力变化,研究者可以通过受试对象的步态能力评测神经控制、肌肉协调、多关节角度变化等状态^[37]。Carhart等^[38]观察了1例不完全SCI四肢瘫痪的患者通过硬膜外脊髓刺激和部分负重训练后,在跑步机行走和地面行走两种方式下的步态运动学和肌肉活动变化,通过体力感觉博格分级(Borg scale)、步行速度、步行距离、关节角度和表面肌电数据,证明

了脊髓刺激技术能够显著改善的行走表现。Morauud等^[39]构建了下肢拮抗肌肉的肌梭反馈神经网络,利用跑步机步进和双足站立平衡试验,揭示了硬膜外电刺激通过交替激活屈肌和伸肌的反馈通路来调节肌肉活动的模式。进一步,该研究小组为SCI大鼠设置了双足行走的运动任务,利用躯干方向在动物行走过程中朝向两侧偏移的角度,证明了腿部本体感受反馈能够通过控制躯干姿势来改善行走功能^[40]。

随着神经工程技术的发展和成熟,越来越多的研究成功实现了由神经刺激诱发的步进,并且开始全面、详细地评估行走动作的具体变化情况。Capogrosso等^[41]以胸髓半侧皮质脊髓束损伤的恒河猴为研究对象,设置了跑步机和地面四肢行走的运动任务,报道了应用脑机接口与硬膜外脊髓刺激方法促进动物瘫痪下肢步进能力恢复的结果。该研究分析了恒河猴行走过程中的动作参数以及胫骨前肌、腓肠肌的肌电信号,展现了瘫痪肢体负重能力的显著恢复以及连续、稳定的空间移动轨迹。

Wagner等^[42]进一步扩展了上述运动任务,采用髋关节屈曲/伸展、踝关节伸展、10m步行、6min步行、3—5倍异常步高和不同步长的行走以及骑自行车任务来展现SCI患者的运动功能变化,通过上述运动的量化数据来评价患者在日常生活中应对不同行走需求的能力。该研究根据人类行走或骑自行车的动作分解排序,构建了一系列完整动作所需的脊髓硬膜外刺激时空序列,探索了腿部肌肉活动在脊髓运动神经元池中的投影,最终建立了不同神经元池激活与腿部动作分解之间的关联性。后续的研究大部分采用相同或相似的运动任务,结合步态分析与肌电检测^[43—48]或步态分析与地面反作用力检测^[49—50]来揭示行走过程中神经调控诱导的不同屈/伸肌的活动模式及拮抗或共激活的关联,为详细阐述神经工程技术恢复行走能力的方式提供试验依据。

另外,还有一些优化神经工程技术的研究也通过步进运动任务来反馈刺激范式、参数选择等的效果。Formento等^[51]利用SCI患者的跑步机减重步进运动评估了持续刺激、爆发式刺激和时空局部刺激的神经调控范式效果差异,通过分析下肢表面肌电信号的拮抗爆发情况、膝关节角度、步高、协调性等指标,证明了持续刺激的范式设置会导致本体感觉传入纤维的逆向信号传播,引起腓肠肌的感觉神经异常激活,从而严重削弱了患者对关节位置和运动速度的感受。Capogrosso等^[16]则通过在步行的屈曲/伸展相位中实时获取并处理SCI动物下肢的三维关节角度、肌电图、踝部的末端轨迹、末端轨迹的重心与足之间的瞬时旋转角度、连续的重心变化等特征来配置脊髓电刺激的策略,重现类似于自然行走中的脊髓运动神经元池的时空激活时序,从而精确控制每条腿的屈曲和伸展范围。还有研究则表明阈下刺激可以激活腰骶神经网络的兴奋性,从而促进自主行走能力的改善^[52—57]。

3.3 精细动作任务

精细运动任务是指让受试对象使用单手、手指和拇指完成对物体的抓握、拾起、操纵和释放或使用足和脚趾完成对物体的移动和操纵等一系列协调动作^[58],以测量肢体远端小肌肉或小肌肉群协调控制活动能力的任务^[59]。精细动作能力对于日常生活和社交等具有重要意义^[60—61]。Angeli等^[52]为了评价SCI患者执行精细动作的能力,在前述步进式屈曲和伸展动作的基础上增加了整个腿部、脚踝和脚趾的自由运动任务,探索了患者接受神经刺激并通过听觉、视觉等输入来精细控制瘫痪肌肉的可行性。该研究不仅采集了大量的肌电信号,还使用高速光学运动捕捉系统获取了下肢动作执行过程中髌、膝、踝关节和第一趾关节的角度。得益于综合分析动作形态与肌肉功能两个不同方面的数据,研究人员明确揭示了脊髓刺激强度与髌/膝屈曲的最大力之间的线性关系,证明了在屈曲力没有发生明显改变的情况下其控制的精确性得到改善。这项研究结果还表明多模态评价方法不仅能够揭示宏观刺激输入对某一特定运动能力的影响,还能够在整体动作变化不明显时反映细微运动性质的改善,在SCI神经调控的研究中极具优势。

还有少量研究探索了神经调控恢复上肢运动能力的效果,相关动作任务主要是与手部相关的精细动作。Zimmermann等^[62]通过颈髓椎管内微刺激,诱导麻醉恒河猴的上肢肌肉协调活动以完成肢体伸展和抓取两个任务。该研究定性评价了刺激诱发的肘部伸展、手指和手腕弯曲的动作表现,观测了肌电图的活动并定量记录了手的握力或手腕上的等长力和扭矩,证明了刺激位置与上臂肌肉激活的对应性。Kato等^[63]则在同样的颈髓椎管内刺激条件下,比较了麻醉与清醒恒河猴的上臂伸展任务表现,展示了在清醒动物中刺激所诱发的多肌肉激活和拮抗肌协同作用,揭示了麻醉与清醒状态下肌肉响应的动态调整差异。

Freyvert等^[64]对颈髓损伤后运动功能完全丧失的患者(ASIA评级B级)使用颈椎电刺激联合5-羟色胺激动剂丁螺环酮治疗,设置了自主手部收缩、抓握、灵巧性测试和自主上肢活动任务。研究者通过自制的手部收缩和握力测试装置以及临床常规评价量表检测了上肢运动检查分数(upper extremity motor exam portion, UEMS)、手臂测试动作研究分数(action research arm test, ARAT)、表面肌电振幅和平均握力变化等指标,展现了患者对手部动作的控制力,揭示了不同康复训练阶段手部运动功能的纵向变化进程,反映了联合治疗方案的效果。

4 小结与展望

尽管运动任务对于神经工程调控治疗SCI的研究非常重要,但是现有的任务设置仍然存在不少问题,无法完全满

足相关研究的需求。主要问题有:①步进运动是该类研究当前所采用的最主要的运动方式,但是目前的运动评价着重于关注动作的执行过程、关节的活动程度,以及肌肉的协同情况等,尚未深入考虑日常状态对步态运动的调节,因此运动任务设计与实际应用存在差距;②相比于行走能力而言,手部的灵巧活动对患者的生存具有更加重要的意义和作用,但是目前仍然缺乏一种与神经调控刺激相匹配的、能够有效反映手部多动作精细活动能力的运动任务,同时也缺少标准化的评价指标,因此难以客观、全面的描述手部运动能力;③部分运动任务所涉及的复杂动作的潜在生理调节机制尚未被清晰阐述,使得神经调控与动作执行之间的联系难以建立,影响了神经调控技术的进一步发展和广泛应用。

在实际研究中,运动任务的设计应与治疗效果的评定紧密联系。未来该领域内的运动任务设计应该针对前述问题,朝向综合化、标准化和精细化的方向发展:①设计跨肢体、多节段的复杂运动任务及其评价方案,以日常生活应用为基础,评价不同肢体间、不同肢体节段间的协调动作能力恢复情况;②实现运动任务设置、执行、分析和评估全过程的标准化,建立量化的评价指标并对运动任务的可操作性进行优化,允许可重复的验证和实验室之间方便的比较;③深入进行精细化的研究,探索动作背后的生理机制,阐明动作执行与单块肌肉活动、单条环路激活之间的直接关联,以准确揭示神经调控对动作的影响。此外,考虑到应用神经工程方法来治疗SCI的独特之处在于初始输入量化可控,未来的运动任务设计可以根据这一特性对任务的难易度和/或复杂度进行梯度量化,以实现对最终呈现的治疗效果的精确评估。上述这些发展能够增强研究人员对运动任务的利用、分析和解释能力,最大限度地提高运动任务的评估效能,最终推动神经工程治疗SCI策略的发展。

参考文献

- [1] Rao JS, Liu Z, Zhao C, et al. Longitudinal evaluation of functional connectivity variation in the monkey sensorimotor network induced by spinal cord injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2016, 217(2):164—173.
- [2] Rao JS, Zhao C, Zhang A, et al. NT3-chitosan enables de novo regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(24):E5595—E5604.
- [3] Ashammakhi N, Kim HJ, Ehsanipour A, et al. Regenerative therapies for spinal cord injury[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(6):471—491.
- [4] James ND, McMahon SB, Field-Fote EC, et al. Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(10):905—917.
- [5] Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8):1437—1450.
- [6] McCue M, Pramuka M. *Functional Assessment[M]*// Goldstein G, Beers S. *Rehabilitation*. New York, United States: Plenum, 1998:113—129.
- [7] Milosevic M, Marquez-Chin C, Masani K, et al. Why brain-controlled neuroprosthetics matter: mechanisms underlying electrical stimulation of muscles and nerves in rehabilitation[J]. *Biomed Eng OnLine*, 2020, 19(1):81.
- [8] Megía García A, Serrano-Munoz D, Taylor J, et al. Transcutaneous spinal cord stimulation and motor rehabilitation in spinal cord injury: A systematic review[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(1):3—12.
- [9] Shin H, Zheng Y, Hu X. Variation of finger activation patterns post-stroke through non-invasive nerve stimulation[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:1101.
- [10] Shin H, Watkins Z, Hu X. Exploration of hand grasp patterns elicitable through non-invasive proximal nerve stimulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16595.
- [11] Zheng Y, Hu X. Elicited finger and wrist extension through transcutaneous radial nerve stimulation[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27(9):1875—1882.
- [12] Ollivier-Lanvin K, Krupka AJ, AuYong N, et al. Electrical stimulation of the sural cutaneous afferent nerve controls the amplitude and onset of the swing phase of locomotion in the spinal cat[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105(5):2297—2308.
- [13] Perkins TA, de N Donaldson N, Hatcher NA, et al. Control of leg-powered paraplegic cycling using stimulation of the lumbo-sacral anterior spinal nerve roots[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2002, 10(3):158—164.
- [14] Hachmann JT, Grahn PJ, Calvert JS, et al. Electrical neuromodulation of the respiratory system after spinal cord injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(9):1401—1414.
- [15] Gu XY, Ren S, Shi Y, et al. Restoration methods of respiratory function for spinal cord injury[J]. *Math Probl Eng*, 2020, 2020:7398789.
- [16] Capogrosso M, Wagner FB, Gandar J, et al. Configuration of electrical spinal cord stimulation through real-time processing of gait kinematics[J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(9):2031—2061.
- [17] Maegele M, Müller S, Wernig A, et al. Recruitment of spinal motor pools during voluntary movements versus stepping after human spinal cord injury[J]. *J Neurotraum*, 2002, 19(10):1217—1229.

- [18] Moritz CT, Perlmutter SI, Fetz EE. Direct control of paralysed muscles by cortical neurons[J]. *Nature*, 2008, 456(7222):639—642.
- [19] Pohlmeier EA, Oby ER, Perreault EJ, et al. Toward the restoration of hand use to a paralyzed monkey: Brain-controlled functional electrical stimulation of forearm muscles[J]. *PLoS One*, 2009, 4(6):e5924.
- [20] Jack AS, Hurd C, Martin J, et al. Electrical stimulation as a tool to promote plasticity of the injured spinal cord[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(18):1933—1953.
- [21] Hamer HM, Lüders HO, Rosenow F, et al. Focal clonus elicited by electrical stimulation of the motor cortex in humans[J]. *Epilepsy Res*, 2002, 51(1):155—166.
- [22] Barolat G, Myklebust JB, Wenninger W. Enhancement of voluntary motor function following spinal cord stimulation—case study[J]. *Appl Neurophysiol*, 1986, 49(6):307—314.
- [23] Herrity AN, Williams CS, Angeli CA, et al. Lumbosacral spinal cord epidural stimulation improves voiding function after human spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8688.
- [24] Darrow D, Balsler D, Netoff TI, et al. Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(15):2325—2336.
- [25] Parittotokkaporn S, Varghese C, O'Grady G, et al. Non-invasive neuromodulation for bowel, bladder and sexual restoration following spinal cord injury: A systematic review[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 194:105822.
- [26] Erefej ES, Shell CE, Schofield JS, et al. Neural engineering: the process, applications, and its role in the future of medicine[J]. *J Neural Eng*, 2019, 16(6):063002.
- [27] Taccola G, Sayenko D, Gad P, et al. And yet it moves: Recovery of volitional control after spinal cord injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 160:64—81.
- [28] Darrow MJ, Torres M, Sosa MJ, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitative training enhances motor recovery after bilateral spinal cord injury to cervical forelimb motor pools[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(3):200—209.
- [29] Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, et al. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(49):19326—19340.
- [30] Hofer AS, Schwab ME. Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(6):828—835.
- [31] Solinsky R, Specker-Sullivan L, Wexler A. Current barriers and ethical considerations for clinical implementation of epidural stimulation for functional improvement after spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2020, 43(5):653—656.
- [32] Desloovere K, Wong P, Swings L, et al. Range of motion and repeatability of knee kinematics for 11 clinically relevant motor tasks[J]. *Gait Posture*, 2010, 32(4):597—602.
- [33] Minassian K, Jilge B, Rattay F, et al. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(7):401—416.
- [34] Danner SM, Hofstoetter US, Freundl B, et al. Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 3):577—588.
- [35] Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG, et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4):544—554.
- [36] Al'joboori Y, Massey SJ, Knight SL, et al. The effects of adding transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS) to sit-to-stand training in people with spinal cord injury: A pilot study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2765.
- [37] Baumann JJ. Gait analysis and its benefit to the patient [M]// Weil U H. *Joint Preserving Procedures of the Lower Extremity*. Berlin: Springer, 1980:103—107.
- [38] Carhart MR, He J, Herman R, et al. Epidural spinal-cord stimulation facilitates recovery of functional walking following incomplete spinal-cord injury[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2004, 12(1):32—42.
- [39] Moraud EM, Capogrosso M, Formento E, et al. Mechanisms underlying the neuromodulation of spinal circuits for correcting gait and balance deficits after spinal cord injury[J]. *Neuron*, 2016, 89(4):814—828.
- [40] Moraud EM, von Zitzewitz J, Miehlebradt J, et al. Closed-loop control of trunk posture improves locomotion through the regulation of leg proprioceptive feedback after spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):76.
- [41] Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates[J]. *Nature*, 2016, 539(7628):284—288.
- [42] Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury[J]. *Nature*, 2018, 563(7729):65—71.

- [43] Gill ML, Grahn PJ, Calvert JS, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11):1677—1682.
- [44] Angeli CA, Boakye M, Morton RA, et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(13):1244—1250.
- [45] Fadeev F, Eremeev A, Bashirov F, et al. Combined supra- and sub-lesional epidural electrical stimulation for restoration of the motor functions after spinal cord injury in mini pigs[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(10):744.
- [46] Alam M, Ling YT, Wong AYL, et al. Reversing 21 years of chronic paralysis via non-invasive spinal cord neuromodulation: A case study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(5):829—838.
- [47] Cheng R, Sui Y, Sayenko D, et al. Motor control after human SCI through activation of muscle synergies under spinal cord stimulation[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27(6):1331—1340.
- [48] Gorgey AS, Gill S, Holman ME, et al. The feasibility of using exoskeletal-assisted walking with epidural stimulation: A case report study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(2):259—265.
- [49] Shapkova EY, Pismennaya EV, Emelyannikov DV, et al. Exoskeleton walk training in paralyzed individuals benefits from transcutaneous lumbar cord tonic electrical stimulation [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:416.
- [50] Dalrymple AN, Roszko DA, Sutton RS, et al. Pavlovian control of intraspinal microstimulation to produce over-ground walking[J]. *J Neural Eng*, 2020, 17(3):036002.
- [51] Formento E, Minassian K, Wagner F, et al. Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(12):1728—1741.
- [52] Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 5):1394—1409.
- [53] Al'joboori YD, Edgerton VR, Ichiyama RM. Effects of rehabilitation on perineural nets and synaptic plasticity following spinal cord transection[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(11):824.
- [54] Legg Ditterline BE, Wade S, Ugiliweneza B, et al. Beneficial cardiac structural and functional adaptations after lumbosacral spinal cord epidural stimulation and task-specific interventions: A pilot study[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:554018.
- [55] Militskova A, Mukhametova E, Fatykhova E, et al. Supraspinal and afferent signaling facilitate spinal sensorimotor network excitability after discomplete spinal cord injury: A case report[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:552.
- [56] Meyer C, Hofstoetter US, Hubli M, et al. Immediate effects of transcutaneous spinal cord stimulation on motor function in chronic, sensorimotor incomplete spinal cord injury[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11):3541.
- [57] Wang S, Zhang LC, Fu HT, et al. Epidural electrical stimulation effectively restores locomotion function in rats with complete spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(3):573—579.
- [58] 世界卫生组织. 国际功能、残疾和健康分类(国际中文增补版) [M]. 邱卓英,译. 日内瓦: 世界卫生组织, 2015.
- [59] Lemon RN, Bennett KM, Werner W. The cortico-motor substrate for skilled movements of the primate hand[M]// Requin J, Stelmach G E. *Tutorials in motor neuroscience*. Dordrecht: Springer, 1991:477—495.
- [60] Bos AF, Van Braeckel KN, Hitzert MM, et al. Development of fine motor skills in preterm infants[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(S4):1—4.
- [61] Liu J, Yang XY, Xia WW, et al. Fine motor skill training enhances functional plasticity of the corticospinal tract after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(12):1990—1996.
- [62] Zimmermann JB, Seki K, Jackson A. Reanimating the arm and hand with intraspinal microstimulation[J]. *J Neural Eng*, 2011, 8(5):054001.
- [63] Kato K, Nishihara Y, Nishimura Y, et al. Stimulus outputs induced by subdural electrodes on the cervical spinal cord in monkeys[J]. *J Neural Eng*, 2020, 17(1):016044.
- [64] Freyvert Y, Yong NA, Morikawa E, et al. Engaging cervical spinal circuitry with non-invasive spinal stimulation and buspirone to restore hand function in chronic motor complete patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15546.